FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Claude GABORIT

Né le 13 Janvier 1944 à BILLOM (P. de D.)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE, DE LA FORME COMPRIMES D'UN ANALGESIQUE DE SYNTHESE DE LA SERIE DES BENZOMORPHANS LA PENTAZOCINE

Président : M. Paul PIALOUX, Professeur

EDITIONS MEDICALES Em ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Claude GABORIT

Né le 13 Janvier 1944 à BILLOM (P. de D.)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE, DE LA FORME COMPRIMES D'UN ANALGESIQUE DE SYNTHESE DE LA SERIE DES BENZOMORPHANS LA PENTAZOCINE

Président : M. Paul PIALOUX, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme

A ma fille Julie

A mes parents

Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon affection et de ma gratitude

A mes grands parents

A ma belle famille

A Lydie

A toute ma famille

A mes filleuls - Stéphanie et Jérôme

A tous mes amis

A Monsieur le Professeur P. PIALOUX

Professeur de la Clinique Oto-rhino laryngologique
(Hôpital LARIBOISIERE)

Qui nous a fait l'honneur de présider
cette thèse.

A Monsieur le Docteur HENROT

Chef de service Oto-rhino laryngologique de l'Hôpital BICHAT

Qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour tout ce qu'il nous a appris et pour tout ce qu'il continue à nous apprendre.

A Monsieur le Docteur NANDRUP

Assistant du service Oto-rhino laryngologique de l'Hôpital BICHAT.

Qui a guidé nos premiers pas dans la pratique de l'oto-rhino laryngologie, avec une compétence et une patience jamais démenties.

A tout le service O.R.L. de l'Hôpital BICHAT

A Monsieur le Docteur MERY

Oto-rhino laryngologiste

Qui nous a fait découvrir l'oto-rhino-laryngologie et qui depuis a toujours bien voulu nous aider et nous conseiller.
Qu'il trouve ici l'expression de notre profond attachement.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur ALBEAUX-FERNET

Monsieur le Professeur LORTAT-JACOB

Monsieur le Docteur ANTONELLI

Monsieur le Professeur FAUVERT

Monsieur le Professeur BOUSSER

Monsieur le Docteur GALMICHE

Monsieur le Professeur RUBENS-DUVAL

I N T R O D U C T I O N

La douleur, de par les problèmes étiologiques qu'elle soulève parfois, de par les problèmes thérapeutiques qu'elle pose souvent, a toujours été au premier plan des préoccupations des médecins. "La douleur est un cadeau empoisonné. C'est le devoir le plus strict du médecin de toujours l'empêcher, s'il le peut" disait le Professeur LERICHE.

Pour combattre cette "impression anormale et pénible" (LITTRE), le médecin se doit tout d'abord, d'en rechercher la cause et de la traiter ; mais habituellement, il se doit de traiter en plus le symptôme douloureux par des médications à visée uniquement analgésique au cours du traitement de la lésion, ou lorsque celle-ci est au-dessus de toute thérapeutique ou encore après un acte nécessaire mais douloureux tel une intervention chirurgicale.

Pour ce faire, les médecins possèdent toute une série de drogues.

Déjà, dès la plus haute antiquité, les médecins semblent avoir eu à leur disposition des médications qui amenaient une sédation de la douleur.

On en retrouve trace sur des papyrus babyloniens datant du 15° siècle avant Jésus Christ, dans les écrits d'Homère et de Pline, de Dioscoride médecin et botaniste grec.

Ces drogues étaient extraites de plantes dont on retrouve la liste tout au long de l'histoire des analgésiques, que ce soit : la Mandragore, la Jusquiame, la Belladone, le Chanvre indien, la Ciguë, la Datura, le Pavot.

L'opium, premier analgésique connu, latex recueilli par incision des capsules de Papaver Somniferum était déjà utilisé par les grecs comme somnifère ; ce n'est qu'au XVI° siècle qu'il fut introduit en France.

La morphine fut le premier alcaloïde isolé de l'opium en 1806 par Frederich SERTURNER, date primordiale dans l'histoire des analgésiques - où la morphine va s'imposer - accompagnée d'autres dérivés opiacés, et plus tard, de dérivés synthétiques.

Notre but est d'étudier un nouvel analgésique de synthèse utilisé par voie orale en ORL, la PENTAZOCINE, que nous replacerons dans son contexte au chapitre historique.

Nous adopterons le plan suivant :

Tout d'abord : - rappel historique de la PENTAZOCINE

- Pharmacologique et toxicologique

Puis nous en rappelerons l'expérience clinique actuelle en dehors de l'ORL et au cours de l'ORL et enfin nous rendrons compte de notre expérimentation et des conclusions que nous en avons tirées.

H I S T O R I Q U E

L'utilisation des propriétés sédatives et analgésiques de l'Opium, était devenue plus aisée depuis qu'en 1806, SERTURNER, isolait la MORPHINE à partir de l'extrait de PAVOT.

Mais, il faut attendre 1923, pour que GALLAND et ROBINSON, proposent une formule chimique pour la MORPHINE et 1955, pour que MARSHALL GATE en réussisse la synthèse complète.

- On remarque d'emblée, lors de son utilisation clinique, ses remarquables effets sur la douleur - en particulier sur les douleurs sourdes -

La Morphine, élevait le seuil de la douleur, et provoquait une indifférence et une somnolence chez le malade.

Mais on s'aperçut, également, que la MORPHINE, provoquait une dépression respiratoire, et surtout induisait une accoutumance et une assèthède. Un syndrome d'abstinence intense, pouvant entraîner la mort du sujet, s'installait, après une administration prolongée à l'arrêt brutal de la drogue.

De plus, un contrôle international de l'opium et de ses dérivés du être institué, devant l'utilisation exagérée de la MORPHINE par des malades et par une catégorie de population appréciant ses effets euphorisants.

C'est pourquoi, on s'attache à mettre au point un produit, ayant les mêmes pouvoirs analgésiques que la MORPHINE, mais dénué de ses effets secondaires.

- La Codéine, préparée par simple méthylation d'un des radicaux hydroxyle de la Morphine, s'est montrée incapable d'amener un soulagement des douleurs intenses au même titre que la MORPHINE.

- On retira du commerce en France et dans de nombreux pays l'HEROINE ou DIAMORPHINE, car elle provoquait une excitation psychique et une toxicomanie trop dangereuses.

- En 1939, EISLEBE et SCHAUMANN, synthétisent la PETHIDINE. Bien qu'induisant une assuètude, elle amène un progrès car elle entraîne moins de dépression respiratoire et aucune action broncho-constrictive. Elle est cependant dix fois moins puissante que la MORPHINE à poids égal.

Citons pour mémoire, SMALL et EVERET-MAY qui isolent la METHAZOCINE, puis la PHENAZOCINE.

WEIJLARD, remplaça sur une molécule de MORPHINE, le radical Méthyl par un radical Allyl - et isola ainsi la N-ALLYL-MORPHINE ou NALORPHINE. La synthèse en fut réalisé en 1941 par COWLEY et coll.

Elle se montra un puissant antagoniste de la morphine, et se plaça, en cas de surdosage de morphine, parmi les antidotes utilisables.

Des essais cliniques faits en 1954 par LASAGNA et BEECHER, KEATS et TELFORD, allaient mettre en évidence, le remarquable pouvoir analgésique de la NALORPHINE - mais à dose élevée.

ISBELL en 1956, confirma ces résultats et révéla d'autre part que l la NALORPHINE était incapable de supprimer le syndrome d'abstinence induit par la Morphine et ne pouvait pas à son tour, provoquer d'assuètude.

Malheureusement, la NALORPHINE est douée de puissants effets hallucinatoires et d'effets secondaires tels qu'elle ne peut remplacer la Morphine, en clinique.

En 1962 - ARCHER et Collaborateurs montrèrent que le pouvoir analgésique des corps antagonistes de la Morphine, n'était pas le fait de la seule Nalorphine, mais s'étendait à un grand nombre de corps du même groupe.

L'intérêt se reporte, alors, sur la PHENAZOCINE appartenant à la série des BENZOMORPHANS dont deux dérivés donnèrent lieu à des essais cliniques.

Le premier dérivé ALLYL substitué, était un antagoniste puissant de la Morphine. Le deuxième, par contre, appelé PENTAZOCINE, dérivé DIMETHYL-ALLYL substitué, dont la synthèse avait été réalisé en 1960,

par ARCHER et collaborateurs, se révelait être un antagoniste faible de la Morphine.

D'autre part, en 1963, KEATS et KORNFELD montrèrent que la PENTAZOCINE était aussi efficace comme analgésique que la Morphine, et que ses effets secondaires se rapprochent plus de ceux de la Morphine que de ceux de la NALORPHINE.

P H A R M A C O L O G I E

-

P R O P R I E T E S
P H A R M A C O D Y N A M I Q U E S

- - - - - - - - - - - - - - - - - - -

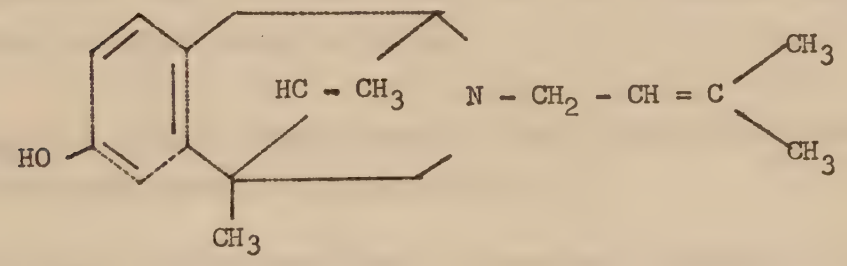
ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Structure chimique

La Pentazocine est un analgésique central de type antimorphine (groupe des Benzomorphans) de formule :

- 1,2,3,4,5,6 - Hexahydro
- 3-(3-méthyl-2-butyl)
- 6,11 - dimethyl
- 2-6 - méthano
- 3 - benzazocine
- 8 - ol

Ou plus simplement le : 2. diméthylallyl
5,9 diméthyl
2' hydroxy-benzomorphan



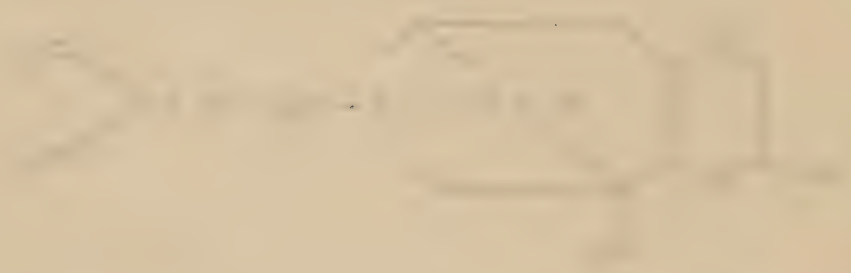
- La Pentazocine

Propriétés Physiques

Elle se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline, soluble en solution aqueuse légèrement acide.

Son poids moléculaire est de 285,4.

Son point de fusion se situe en 144 et 154° centigrades.



C'est un mélange racémique des deux isomères dextrogyres et levogyre, et ses effets analgésiques et dépresseurs respiratoires seraient liés à l'isomère levogyre ; la sudation serait due à l'isomère dextrogyre.

METABOLISME de la Pentazocine

Celui-ci a été étudié chez le singe, le chat et le rat.

Chez le singe, une heure après l'administration en intra-musculaire d'une dose de 1 mg par kg de poids - on retrouve dans le sang et le plasma des singes des concentrations maximales respectivement égales à 0,48 et 0,63 mcg par ml (ce qui représente environ un peu plus de 3 % de la dose administrée).

Au cours des sept heures qui suivent, on note une diminution des taux plasmatiques avec une demi-vie de 2,4 heures.

- Le médicament est rapidement éliminé : au bout de 24 heures on trouve 70 % de la dose administrée dans l'urine, et 8 % dans les matières fécales.

- La fixation dans les tissus est de 6 %, 24 heures après, avec une concentration maximale dans le foie.

- Par voie orale, le taux sanguin maximal chez l'animal est obtenu 2 à 3 heures après l'administration de Pentazocine.

La demi-vie du médicament dans le sang est d'environ 2 heures et demi après l'obtention de la concentration sanguine maximale.

- Administrée en intra-veineuse à raison de 2 à 5,5 mg/kg, elle disparait rapidement du courant sanguin. Il n'en subsiste que 4 % après 30 minutes - et 1,4 pour cent quatre heures après.

TOXICITE

- Chez l'animal

- La dose de lethale 50 de Pentazocine, administrée per os est de :

. 626 ± 188 mg/kg chez la souris

et de . 1380 ± 350 mg/kg chez le rat.

La mort fut toujours précédée d'un arrêt respiratoire.

La TOXICITE subaïgue

La toxicité subaigüe a été étudiée chez le rat, le lapin, le chien et le singe par voie intramusculaire.

Chez le singe (RENNIE et COULSTON) on obtient avec une dose unique, doublée tous les deux jours :

. 1,5 mg/kg = bien supportée
. 4 mg/kg à 6,2 mg/kg = ataxie légère, ralentissement du rythme respiratoire.
. 12,5 mg/kg quelques minutes après l'injection, apparition de prostation, de salivation, de tremblements et convulsions.
. 25 mg/kg = mort par arrêt respiratoire.

Toxicité chronique

Les études de toxicité chronique ont montré la bonne tolérance de la Pentazocine chez les rats, recevant chaque jour, par voie ORALE, des doses de 25 mg par kilo pendant 62 semaines.

- Les doses de 125 mg/kilo et plus sont mal tolérées :

Des effets Pharmacologiques de plus en plus marqués, aboutissant à la mort, apparaissent avec les doses les plus élevées.

- Aux doses tolérées, ou chez les rats qui survécurent à de plus hautes doses, aucune modification macroscopique ou histologique n'a été mise en évidence.

- Hemogramme, fonctions rénales, et hépatiques n'ont pas été perturbés.

- Chez le singe

Des singes rhésus ont bien supporté une dose orale quotidienne de 30 mg/kg, administrée pendant une période de 53 semaines.

- Une dose de 180 mg/kg a été mal tolérée : 4 sur 5 des singes sont morts.

A cette dose, apparaissent une réduction de l'activité, une ataxie légère voire modérée, une mydriase.

Toxicité chez l'homme

- Pour KEATS et TELFORD, les convulsions sont plus à redouter que l'apnée dans le cas d'une intoxication par la Pentazocine.

Aucune modification des résultats d'examen de laboratoire, n'a été observée.

PHARMACODYNAMIE

Nous ne parlerons dans ce chapitre que des résultats obtenus sur des animaux, en ce qui concerne le pouvoir analgésique de la Pentazocine. Nous lui réservons une place à part, au chapitre suivant, en ce qui concerne ses résultats sur l'Homme.

Activité Analgésique de la Pentazocine :

L'action analgésique des antimorphiniques et de la Pentazocine en particulier, a été longtemps très difficile à mettre en évidence chez l'animal par les méthodes pharmacologiques habituelles.

- Action de la Pentazocine sur l'animal soumis à des stimulis douloureux :

a) Stimulus nociceptif calorique

. Méthode de la plaque chauffante chez la souris et le rat.
- A doses cliniques, la Pentazocine ne modifie pas les réactions de l'animal dans ces deux tests.

b) Stimulus électrique

La pentazocine augmente chez le rat, le temps de réaction à la stimulation de la pulpe dentaire.

c) Stimulus nociceptif mécanique

. Méthode de RANDALL et SELITO = pression sur la patte enflammée du rat.

. La Pentazocine produit un effet analgésique dans ce test.

d) Stimulus nociceptif chimique :

. Chez les rongeurs l'administration par voie intra-péritonéale ou intra-artérielle d'un certain nombre de substances chimiques entraine l'apparition d'un "writhing syndrom" ou syndrome d'étirement. La Pentazocine possède une action inhibitrice vis à vis d'un certain nombre de ces drogues.

II - Pouvoir toxicomanogène et action antagoniste de la MORPHINE

Une substance est dite toxicomanogène si elle entraine l'apparition d'euphorie, d'accoutumance et d'assuètude.

On s'attache a mettre en évidence, gràace à des méthodes expérimentales utilisées chez l'homme et l'animal, le caractère euphorisant, et surtout l'état de dépendance physique et psychique qu'une substance est susceptible d'entrainer.

A) Action antagoniste de la Morphine

I) Chez l'Animal

1 - Test de la queue de la souris :

Administrée avant Morphine ou Péthidine, la Pentazocine apparait commo étant environ 50 fois moins puissante que la Nalorphine, même à des doses atteignant 120 mg/kg, sous cutanées.

2 - Chez le chien :

En intra-veineuse, les expérimentateurs parvinrent à obtenir une diminution des effets de la Morphine et de la Pethidine à des doses de 1 à 4 mg/kg, mais non l'annulation complète, obtenue dans les mêmes circonstances par la Nalorphine à la dose de 0,25 à 1 mg/kg.

3 - Chez le singe assujetti à la Morphine :

A la dose de 2 mg/kg en sous cutanée, la Pentazocine ne provoque aucune précipitation du syndrome de sevrage, et par conséquent, ne se montre pas antagoniste de la Morphine par le procedé.

B) Pouvoir toxicomenogène :

- Chez l'animal : sur le singe

Nous venons de voir que la Pentazocine, contrairement à la Nalorphine, ne précipite pas le syndrome de sevrase chez des singes morphino-dépendants.

[illegible] d'assemblage et d'assemblage.

[illegible] de l'Eglise de Léproserie physique et physique d'une substance ont
[illegible] de l'Eglise.

[illegible]

1 - Test de la peau de la cuisse :

[illegible]

[illegible] comme étant environ 30 fois moins puissante que la Halovitine.

2 - Dose à obtenir :

Un intra-veineux, des expérimentateurs travaillant à obtenir une dilution dite critique de la Morphine et de la Pentothine à des doses de 1 à 4 mg/kg, mais par l'examinateur compétent, obtenue dans les mêmes circonstances par la Létrynine à la dose de 0,25 à 1 mg/kg.

3 - Dose de charge nécessaire à la Morphine :

A la dose de 2 mg/kg en sous cutané, la température ne provoque aucune peine [illegible] en cyanure de cyanure, et par conséquent, ne se montre pas différente de la Morphine par la peau.

- Dose intraveineuse : sur le singe

dans votre de voir que la Peau musculaire, contrairement à la [illegible], ne présente pas le cyanure de morphine chez les singes [illegible]

. Mais,chez des singes sevrés, la suppression de ce syndrome, n'est nullement obtenue par la Pentazocine, même en répétant les injections, alors qu'il est supprimé immédiatement par une injection de MORPHINE.

On en conclue que la Pentazocine, ne peut, contrairement à la MORPHINE, entrainer de dépendance physique.

- Chez l'Homme

FRAZER et ROSENBERG étudièrent le pouvoir toxicomanogène de la Pentazocine - au moyen de trois tests, chez des prisonniers volontaires, ayant un long passé de Toxicomanie.

- 1er Test : Administration d'une dose unique de la substance étudiée : ce test permet aux sujets d'expérience, comme aux observateurs, de détecter des phénomènes d'euphorie, surtout si la substance est injectée en intra-veineuse, ou des modifications du comportement identiques à celles que l'on observe avec la morphine.

- 2e test : On substitue à la morphine, la substance à étudier, chez un toxicomane stabilisé depuis un mois à la dose de 240 mg par jour en quatre injections.

Ce test permet d'explorer l'éventuelle capacité de prévenir l'apparition du syndrome caractéristique d'abstinence à la morphine.

- 3e test : L'administration chronique à doses croissantes de la substance étudiée pendant au moins deux mois est suivi d'un sevrage brutal : cette technique permet de mettre en évidence et de quantifier le degré de la dépendance physique ainsi induite.

Les auteurs concluent de façon très précise, que la Pentazocine possède moins de pouvoir toxicomanogène que la morphine.

La pentazocine est inscrite en Tableau A. En effet, à la suite des travaux de FRASER et ROSENBERG le pouvoir d'assuètude de la Pentazocine a été jugé si faible qu'aucun contrôle n'a été estimé nécessaire par le "Bureau of Narcotics".

Des conclusions identiques paraissaient dans le bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé rédigé par le "Comité d'Experts des Drogues engendrant l'assuètude".

III - ACTION SUR LA VENTILATION

Chez l'animal, cette action fut étudiée chez le chien.

. Chez l'Homme, KEATS et TELFORD, comparèrent l'action de la pentazocine à celle de la morphine.

Les résultats montraient que 20 mg de Pentazocine entrainaient au début la même dépression respiratoire que 10 mg de morphine.- mais après trois heures la dépression semble moins marquée avec la Pentazocine.

D'autres auteurs ont administré, en période per-opératoire, chez vingt huit malades à la dose moyenne de 100 mg par heure, par voie intraveineuse, la Pentazocine et ont constaté chez 25 malades une nette diminution de la fréquence respiratoire, mais avec la conservation d'un volume courant de 200 ml.

IV - ACTION SUR LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE

- A été étudiée chez l'animal, en particulier chez le chien.

- Chez l'homme, KEATS et TEL FORD, l'étudièrent par voie intraveineuse, chez des sujets en bonne santé et non endormies :
- pour des doses de 0,5 à 1,5 mg/kg. Ils n'observent pas de chute de la pression artérielle.
- A partir de 2 mg/kg, ils constatent une nette hypertension accompagnée de Tachycardie.

V - EFFETS SECONDAIRES

A - Action sur le système nerveux central

On peut noter :
- l'action sédative assez prononcée
- l'absence d'excitation, de dysphorie , d'hallucinations

- l'absence de convulsions pour des doses moyennes
- l'absence de rigidité musculaire
- les nausées et les vomissements sont peu fréquents.

B - Action sur le système nerveux autonome

- Oeil : La tension intra oculaire n'est pas augmentée
- Tube digestif : DANHOF, constate un ralentissement de l'évacuation gastrique, du passage dans l'intestin grêle, ainsi qu'une diminution de la réponse au repos d'EWALD, mais aucune perturbation de la réponse vésiculaire à la stimulation hormonale.
- Vessie : Il n'a pas été observé de rétention d'urines
- Utérus : La pentazocine traverse la barrière placentaire.
Aucun effet défavorable n'a été observé sur la délivrance ou sur la contraction utérine.
- Secrétion : On n'observe pas de sècheresse de la bouche

C - Action sur la fonction hépatique

Il n'a pas été observé de modification du taux de la bilirubine et des transaminases glutamino-oxaloacétiques au cours des traitements prolongés.

D - Action sur la fonction rénale

SIGMAN et ELWOOD constatèrent avant et après injection de pentazocine :

- une chute de 20 pour cent environ du flux plasmatique rénal
- mais aucune modification du débit de filtration glomérulaire

et pas d'effet antidiurétique.

EN CONCLUSION de ces études on peut souligner les points suivants :

- Difficulté de l'étude de l'action analgésique de la Pentazocine chez l'animal, mais on sait que cette action est peu nette avec la Nalorphine.

- L'action de la Pentazocine comme antagoniste de la morphine et de ses dérivés est nette, mais beaucoup plus faible que celle de la Nalorphine.

- La pentazocine ne provoque pas d'assuètude chez l'animal et n'empêche pas l'apparition du "syndrome de manque" chez l'animal morphino-dépendant.

- La pentazocine a une toxicité faible aux doses courantes, essentiellement sur les fonctions respiratoires et cardio-vasculaires.

L'Antidote de la Pentazocine est la Méthylphénidate ou Ritaline.

RESULTATS CLINIQUES DE LA PENTAZOCINE

en dehors de l'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

et au cours de l'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

RESUME DE DIVERSES ETUDES CLINIQUES EN DEHORS DE L'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

De nombreux travaux ayant été effectués, nous nous contenterons ici d'en rappeler quelques résultats.

Des études menées en simple aveugle, en double aveugle avec permutation croisée, ont permis de comparer l'efficacité de la pentazocine à celle d'autres analgésiques centraux.

- Action sur les douleurs post-opératoires de la Pentazocine par voie intra-musculaire.

KEATS et TELFORD ont comparé le pouvoir analgésique de la Pentazocine par rapport à la morphine.

En post-opératoire, la Pentazocine fut administrée à la dose de 30 mg par voie intra-musculaire chez 141 malades et la morphine à la dose de 10 mg dans un autre groupe de 119 malades.

La pentazocine fut efficace chez 90 pour cent des malades, l'effet antalgique apparait au bout de 20 minutes et persiste pendant 3 à 4 heures.

A Toronto, au Canada, GORDON et MORAN, sur une étude portant sur plus de 2000 cas, comparèrent l'action de 30 mg de Pentazocine, 75 mg de pethidine, et 10 mg de morphine. Ils concluèrent à une efficacité comparable de ces trois produits - et notèrent que les effets secondaires enregistrés furent peu nombreux et que leur intensité fut plus faible avec la Pentazocine qu'avec les deux autres produits.

La plupart des auteurs obtiennent les mêmes résultats.

Une femme, au Canada, gagnait 14 000 $, une fois payés l'impôt sur le revenu et les cotisations au régime de pensions du Canada. Elle avait droit à une déduction fiscale de 2 000 $ pour son mari invalide, 1 000 $ pour chacun de leurs deux enfants à charge et 1 000 $ pour elle-même. Son revenu imposable était donc de 10 000 $.

Le premier 1 000 $ était imposé à 0 %, le deuxième à 10 %, le troisième à 20 % et ainsi de suite jusqu'à 50 % pour la tranche de 5 000 $ à 6 000 $. Son impôt fédéral était donc de 1 500 $.

Elle avait droit à un crédit d'impôt pour revenu de travail de 500 $, ce qui ramenait son impôt fédéral à 1 000 $.

Elle avait droit à un crédit d'impôt pour revenu de travail de 500 $, ce qui ramenait son impôt fédéral à 1 000 $.

Elle avait droit à un crédit d'impôt pour revenu de travail de 500 $, ce qui ramenait son impôt fédéral à 1 000 $.

- Action de la Pentazocine dans les douleurs variées

Là encore de nombreuses études ont été faites.

Citons les travaux de MILTON ENDE à l'Hôpital Général de PETERSBURG (Virginie - U.S.A.) 121 malades hospitalisés ont reçus une injection intra-musculaire de 30 mg toutes les trois heures, si cela était nécessaire.

MILTON ENDE, a obtenu, un soulagement complet de la douleur dans 90 % des cas, après avoir convenablement déterminé la dose efficace. Deux malades seulement n'éprouvèrent aucun soulagement.

GAILLON, LEVY et BOIRON ont administré la Pentazocine seule, à raison de 30 mg par injection chez 19 malades atteints d'hémopathies ou de tumeurs malignes.

L'efficacité sur la douleur, est grande pendant les trois premières heures, puis décroit progressivement jusqu'à la sixième heure.

Dans la plupart de ces travaux, l'action analgésique de la Pentazocine par voie intra-musculaire débute vers la vingtième minute. La durée d'action est de l'ordre de 3-4-6 ou 8 heures selon les auteurs.

Devant ces bons résultats, par voie intra-musculaire, de nombreuses études cliniques, ont également été faite par la voie orale.

. Une étude coordonnée en simple aveugle, a utilisé la pentazocine, par voie orale, chez 3329 malades, dont la plupart avait entre 13 et 65 ans, 332 entre 66 et 79 ans et 42 entre 80 et 98 ans.

La Pentazocine a été administrée à des doses comprises entre 12 et 275 mg par prise, une ou plusieurs fois par jour pendant des périodes variables.

La dose la plus fréquemment utilisée a été de 50 mg, une à quatre fois par jour, chez 1346 malades. Dans la majorité des cas, la douleur avant traitement était considérée comme faible ou modérée.

Le résultat fut bon ou excellent chez 1026 malades (76,2 %) assez bien ou faible chez 320 (23,8 %).

Dans une étude complémentaire sur 233 malades présentant une douleur avant traitement, considérée comme modérée ou sévère, des doses de 100 mg une à quatre fois par jour ont été administrées. L'évaluation globale de l'effet analgésique dans le groupe est excellente ou bonne dans 77 % des cas, assez bonne ou faible dans 23 % des cas.

Des études en double aveugle ont confirmé ces résultats.

Lors de l'étude en simple aveugle coordonnée, pour des doses de 50 à 100 mg per os, les cliniciens ont pu déterminer qu'un effet notable débute au bout de 15 à 30 minutes et se prolonge pendant 3 heures ou plus.

LEVY, GAILLON et BOIRON, ont testé, après l'avoir fait pour la forme injectable, l'efficacité et la tolérance des comprimés dosés à 50 mg de pentazocine chez 40 malades présentant des algies majeures d'origine diverses.

Ils ont utilisé une méthode double-aveugle 85 % de leurs malades ont bénéficié du traitement, et la tolérance clinique a été excellente.

Ils concluèrent leur étude en notant que "les comprimés dosés à 50 mg de Pentazocine complèteront utilement la forme injectable de ce produit pour procurer aux malades une antalgie efficace et bien tolérée".

Par la même méthode, CAMBIER, GAILLON et AZIZI, ont utilisé en neurologie, les comprimés de 50 mg, sur un total de 30 malades. La pentazocine s'est avérée un antalgique extrêmement efficace dans le domaine de la neurologie. La tolérance a été très bonne.

Terminons ce chapitre, en soulignant le fait que des malades ont reçu pendant des périodes prolongées, pour des douleurs chroniques, la Pentazocine sous forme orale.

Aucune modification significative des constantes biologiques, n'a été observée.

RESUME DE DEUX ETUDES CLINIQUES EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

I - TRAVAUX DU PROFESSEUR MOUNIER-KUHN à la Clinique Universitaire d'Oto-Rhino-Laryngologie à Lyon.

Le Professeur MOUNIER-KUHN a utilisé la Pentazocine, sous forme d'ampoules injectables dosées à 30 mg, sur deux grands types de douleurs rencontrées en oto-rhino-laryngologie.

Cette étude a été reprise dans une thèse de Marie MOUNIER-KUHN.

D'abord chez des cancéreux présentant des manifestations douloureuses majeures ; ensuite chez des malades ayant pour la plupart subi des interventions chirurgicales de la sphère O.R.L., avec des douleurs post-opératoires de moindre importance.

Dans le premier cas la posologie moyenne a été de 90 à 120 mg par jour. L'efficacité moyenne de chaque injection a varié de 2 à 4 heures.

Les effets secondaires ont été très réduits malgré les doses relativement élevées qui furent utilisées.

Dans la deuxième partie de son étude, la posologie a été plus faible que lors de la première étude, soit en moyenne de 30 à 60 mg par jour.

La durée moyenne de l'efficacité se situe autour de 3 heures. Les effets secondaires ont été minimes.

La Professeur MOUNIER-KUHN a pu conclure que la Pentazocine était efficace :

1°) Dans les douleurs d'origine cancéreuse provoquées par :
- compression ou envahissement,
- récidive locale ou ganglionnaire après traitement chirurgical ou radiothérapie,
- ostéo-radionécrose ou chondro-radionécrose.

2) Dans les douleurs post-opératoires survenues après :
- réduction de fracture du nez
- rhinoplastie
- intervention pour sinusite frontale
- amygdalectomie.

D'autre part, cette étude met en évidence l'efficacité de la Pentazocine dans le traitement des toux rebelles.

Il ne semble pas y avoir de contre indication à l'emploi de la Pentazocine, sauf peut-être chez les vieillards pour qui les manifestations d'intolérance sont plus fréquentes mais se limitant à des incidents mineurs à type de somnolence, nausées, constipation.

Enfin, au cours du traitement, on n'a pas observé de phénomènes d'accoutumance ou d'assuètude.

II - ETUDE CLINIQUE DU PROFESSEUR M. PORTMANN ET DE G. LE BERT.

Le Professeur M. PORTMANN a étudié l'action antalgique de la Pentazocine, sous sa forme comprimés, dosés à 50mg de produit actif, chez un groupe de 38 malades, tous porteurs d'un cancer, dans la clinique Oto-Rhino-Laryngologique de Bordeaux.

La posologie était de 1 à 2 comprimés, si la douleur est modérée, 1 h 30 avant l'apparition de la douleur si celle-ci procède par poussées régulières, sinon 1 comprimé aux deux repas principaux
- Si la douleur est forte, 3 comprimés.
- Si la douleur est très importante : 6 comprimés.

Messieurs M. PORTMANN et G. LE BERT, ont pu conclure d'après leur 38 observations, que la Pentazocine comprimés est un analgésique efficace dans presque tous les cas.

L'action se produit 1 heure à 1 h 30 après l'absorption et dure 3 à 5 heures en moyenne.

Lorsque, après une interruption de traitement, on reprend, la Pentazocine chez un malade, l'efficacité semble aussi bonne que lors de la première administration.

La tolérance a été dans l'ensemble excellente sur le plan clinique ils n'ont relevé que 3 intolérances, se manifestant pas des nausées et des vomissements.

Du point de vue biologique, les différents examens pratiqués n'ont révélé aucune modification des constantes, même lors de traitements prolongés à doses fortes.

Ils soulignent également l'absence d'assuètude à la fin du traitement qui est arrêté brutalement.

OBSERVATIONS CLINIQUES

ANALYSE DES OBSERVATIONS

Trente six malades, dont l'âge variait entre 17 et 80 ans, hospitalisés dans le service O.R.L. du Docteur HENROT, à l'Hôpital BICHAT, ont reçu pour des algies de type divers, des comprimés de Pentazocine.

Trois groupes de malades, répartis au hasard, ont reçu 50, 75 et 100 mg de produit actif par prise.

Nous résumerons ici, quelques une de ces observations :

OBSERVATION N° II

Mme V.... Andrée 57 ans

Cancer de la fosse nasale droite diagnostiqué à Boucicaut en Avril 1970, traité pendant 5 jours par chimiothérapie (methotrexate) puis opéré : para-latero-nasale avec mise en place de radium.

Le 16 juillet 1970 : envahissement du maxillaire gauche - traitement radiothérapique par Cobalt (12 séances)

. Admise dans notre service en septembre 1970 pour récidive et envahissement loco-régional.

. La malade souffrant énormément, essai de la Pentazocine : 3 comprimés de 75 mg par jour pendant 9 jours - puis arrêt.

Effet nul de la thérapeutique sur les douleurs, de plus nausées et légers vertiges.

OBSERVATION N° III

Mme D... S... 35 ans

Antro-atticotomie pour otite chronique droite.

. Essai en post opératoire de la Pentazocine : tout d'abord 1 comprimé et demi soit 75 mg à renouveler deux fois dans la journée.

Devant l'apparition de vertiges, et l'effet nul de la thérapeutique, arrêt au 5e jour.

OBSERVATION N° V

Mme V... 38 ans

Opérée dans notre service pour myringoplastie et interposition veineuse pour otospongiose.

En post-opératoire, mise à 75 mg de Pentazocine prise, renouvelée trois fois.

Résultat bon, avec une durée d'action de trois heures par prise, sans aucun incident secondaire.

OBSERVATION N° VI

M. B... Louis 67 ans

. Malade opéré en 1969 pour cancer de l'épiglotte et des vallécules = pharyngo-laryngectomie avec curage ganglionnaire et cobaltothérapie en post-opératoire. (Histologie : carcinone epidemoïde mature spinocellulaire).

. En 1970, une radiographie pulmonaire montre une atélectasie droite - et la bronchoscopie objective une compression extrinsèque de la bronche lobaire supérieure droite. (Métastase pulmonaire).

. Métastase lombaire également.

Ce malade entre, en mauvais état général, dans notre service le 6 Juillet 1970 jusqu'au 24 Juillet 1970.

. Essai de la Pentazocine a raison de 75 mg par prise à renouveler trois fois dans la journée.

Dès le premier jour, résultat bon, avec une durée d'action par prise supérieure à 4 heures.

Les effets secondaires sont difficiles à apprécier chez ce malade, immobile, fatigué et peu communicatif.

OBSERVATION N° VII

M. P... C... Thierry - 18 ans

Accident de la voie publique le 20 Avril 1970 - qui entraine :

- Fracture des os propres du nez
- Fractures parcellaires du maxillaire supérieur (au niveau des incisives)
- Fractures parcellaires du maxillaire inférieur (au niveau des incisives et des canines)

. Mis à la Pentazocine en post-opératoire : trois comprimés de 50 mg par jour.

Résultat léger le premier jour, avec durée d'action de 1 heure, puis résultat bon les autres jours, avec une durée d'action de plus de deux heures. A noter de légers vertiges qui tendent à disparaitre au cours du traitement (13 jours) et compatibles avec une activité ambulatoire.

OBSERVATION N° VIII

Mme M.... Jeanne 44 ans

Malade hospitalisée en Avril 1970 pour rhinoplastie. Résultat bon, de la Pentazocine, dès le premier jour, pour une dose de 75 mg, renouvelée 3 fois par jour. La durée d'action est supérieure à 4 heures et cela pendant les huit jours de traitement. A signaler une légère somnolence.

OBSERVATION N° IX

Mme H.... 35 ans

Hospitalisée dans notre service pour intoxication aigue par Co. La malade se plaint de vives céphalées, entrainant une insomnie.

. L'action de la Pentazocine a été légère (75 mg x 3) donnant une accalmie de 2 heures par prise. La malade a signalé quelques vertiges.

OBSERVATION N° X

M. E.... Henri 38 ans

Entré le six avril 1970 pour fracture comminutive des os propres du nez.

Intervention le sept avril 1970 : réduction et contention par broche et plâtre.

. Mis à la Pentazocine le onze avril 1970 pendant vingt jours (75 mg x 3).

Résultat excellent dès le premier jour, avec une durée d'amélioration supérieure à quatre heures, sans effet secondaire notable (légère somnolence).

OBSERVATION N° XI

M. R.... Théophile 58 ans

Vu la première fois dans le service le cinq juin 1969, pour une tumeur maligne importante du ventricule laryngé étendu à l'hemilarynx correspondant, avec adénopathies.

- Le treize juin 1969 : pharyngo-laryngectomie totale avec curage ganglionnaire gauche suivie de cobaltothérapie.

- Le vingt janvier 1970 : récidive du carcinome sous forme d'une adénopathie sous et retro auriculaire pour laquelle on pratique un surdosage radiothérapique (Cobalt : 3000 rads en 7 séances)

De plus, métastase cérébrale.

Le malade se plaint, de la région sus-hyoidienne externe gauche, qui est indurée.

Essai de la Pentazocine (75 mg x 3) qui donne de bon résultat avec une durée d'action supérieure à quatre heures. Le malade s'est plaint de quelques vertiges.

OBSERVATION N° XIV

M. G... Rocco 70 ans

Hospitalisé en Avril 1970, en chirurgie générale pour syndrome sub occlusif d'origine métastatique.

Vu à notre consultation, le 30 Avril 1970 : présence d'un épithélioma de l'amygdale gauche au dessus de toute thérapeutique.

Essai de la Pentazocine pendant cinq jours : à la dose de 100 mg x 3. Aucun incident secondaire, mais effet antalgique nul.

OBSERVATION N° XV

M. V.... Lucien 65 ans

Admis tout d'abord à l'Hôpital Boucicaut le 2 octobre 1969 : le malade se plaint de dysphorie depuis 5 mois, avec atalgie gauche et dysplagie. A l'examen, on constate un blocage de l'Hémi-larynx gauche avec aspect néoplasique prenant le sinus piriforme, le repli pharyngo épiglottique, la totalité du mur pharyngo laryngé gauche.

Il présente également une infiltration de toute la paroi latérale de l'hypopharynx avec atteinte de l'angle postero-latéral de celui-ci et une coulée néoplasique remontant vers le pilier postérieur de l'amygdale.

- Il n'existe pas de ganglions
- L'histologie confirme le carcinome épidermoïde
- le 16 octobre 1970 début de la cobaltotherapie apparition d'une radio-mucite traitée par corticoïdes et antibiotiques, puis continuation de la cobaltothérapie.
- en février 1970 : Tracheotomie
- le 29 mars 1970 : récidive néoplasique et hémorragie laryngée
- essai de la Pentazocine devant le syndrome algique : le malade se plaint de céphalées généralisées pulsatiles, et les adénopathies cervicales entrainant des troubles de la circulation veineuse.

La dose est de 100 mg x 4. Bon résultat les premiers jours, mais diminution par la suite de la durée de l'effet antalgique, qui supérieur à 2 heures au début, tombe au dessous de 1 heure. Malgré le passage à six doses par jour de 100 mg.

Il semblerait qu'il y ait eu ici, un phénomène d'accoutumance d'autant que le traitement a été prolongé pendant plus de soixante jours. A noter, l'absence de syndrome secondaire.

OBSERVATION N° XVI

M. C.... 55 ans

Présente une radionécrose après radiothérapie conventionnelle après laryngectomie totale. Douleur importante, entrainant agitation et insomnie.

Mise à la Pentazocine (100 mg x 3)

Excellent résultat dès le début du traitement, et bon résultat dans l'ensemble, la durée antalgique étant supérieure à 3 heures. Aucun effet d'intolérance, et ce pendant les trente jours de traitement.

OBSERVATION N° XVIII

Mme V.... Marie Clémence 60 ans

Entrée dans le service en Novembre 1970 pour tumeur maligne du maxillaire supérieur droit, ulcerée à la voute palatine (épithelioma épidermoïde peu différencié infiltrant et nécrosé) chez une malade asthmatique connue.

Essai de la Pentazocine en pré opératoire. La posologie est de 100 mg x 3 le premier jour : la durée d'efficacité par prise est de une heure. Mais dès le premier jour, apparition d'effets secondaires importants : vertiges et vomissements. On diminue la posologie de moitié, mais les effets persistent. On est obligé d'arrêter le traitement le deuxième jour.

OBSERVATION N° XIX

M. C.... 65 ans

Cancer de la vallécule avec adénopathie apparemment isolée - pour lesquels une Cobaltothérapie est entreprise.

Au bout de quelques séances, apparition d'un oedème post-cobaltothérapique, entrainant gêne et douleur. Essai de la Pentazocine à raison de 50 mg x 4 et ce pendant trente jours. Résultat bon, avec durée d'efficacité par prise supérieure à quatre heure.

Une légère somnolence est apparue en cours de traitement.

OBSERVATION N° XX

M. S..... 83 ans

En Mai 1970, découverte d'un cancer de l'amygdale droite avec envahissement des piliers, plus adénopathies cervicales.

Aucune thérapeutique a visée curatrice ne peut être envisagée.

Le malade est mis à la Pentazocine 50 mg x 3 pendant dix huit jours. A noter une sénilité et une désorientation temporo-spatiale.

Les résultats semblent bons : la disparition de la douleur semble un fait acquis depuis la prise de la Pentazocine, en raison de l'aspect du malade qui semble calme et s'alimente normalement sans refuser sa nourriture.

Quant au psychisme, il est difficile à apprécier, en raison de la sénélité très poussée.

OBSERVATION N° XXI

Mme O.... Mariana 44 ans

Présente une otite chronique suppurée bilatérale, avec douleurs localisées aux oreilles sans irradiation.

Essai de la Pentazocine : 50 mg x 3 pendant dix jours.

Dès le premier jour, résultat bon, avec une durée d'efficacité supérieure à quatre heures. La malade se plaint de légers vertiges, dès le début du traitement et dont l'intensité reste identique tout le long du traitement.

OBSERVATION N° XXII

Mme S.... Marguerite 50 ans

Admise dans le service en Juin 1970 pour ablation de polypes dans les deux narines.

En post-opératoire, mise à la Pentazocine (50 mg x 3) pendant trois jours. Bons résultats dans l'ensemble, avec durée d'efficacité supérieure à trois heures; dans les effets secondaires à noter une légère somnolence.

OBSERVATION N° XXV

M. W..... 50 ans

Entré dans le service en juin 1969 pour cancer du plancher buccal et de la partie antérieure du sillon gingivo-lingual, en feuillet de livre.

Opéré le 20 juin 1969 ; exérèse monobloc de la partie antérieure du plancher buccal avec ruginage du maxillaire inférieur, de la face antéro-inférieure de la langue, des deux glandes sous maxillaires, des ganglions sous maxillaires et sous mentaux (histologie : carcinome épidermoïde mature spino-cellulaire)

- Cobaltothérapie en post opératoire

Le malade présente des douleurs importantes, car il existe un sphacèle du plancher de la bouche.

- Essai de la Pentazocine : 50 mg x 3

Dès le premier jour, et pendant les dix huit jours de traitement, bons résultats, avec durée d'efficacité par prise, supérieure à quatre heures.

En cours de traitement, le malade a présenté une somnolence et quelques vertiges.

OBSERVATION N° XXVII

M. V.... 66 ans

Le malade présente une récidive d'épithélioma du sinus piriforme, après radiothérapie les douleurs importantes justifient, l'essai de la Pentazocine : 50 mg x 4

Au cours des huit jours de traitement, aucun effet secondaire n'est apparu, mais l'action de la thérapeutique diminue - et nécessite l'arrêt de celle-ci. Par contre la "catalgine" semble réussir au malade, ce qui avec la topographie des douleurs, serait en faveur de douleurs d'origine arthrosique cervicale.

OBSERVATION N° XXVIII

M. D..... Marcel 68 ans

Entré dans le service en septembre 1970 pour cancer de l'amygdale droite, débordant sur le voile du palais et la commissure intermaxillaire, plus une localisation à gauche sur le voile du palais.

Ce malade est traité depuis un an par radiothérapie.

Essai de la Pentazocine, sur le symptome douleur, à raison de 50 mg x 3. Bon résultat d'emblée, avec action antalgique supérieure à trois heures, et légère somnolence dans les effets secondaires.

Au bout de vingt jours de traitement, le malade, malheureusement, décède.

OBSERVATION N° XXIX

M. T..... Gilbert 50 ans

En Mars 1970, découverte d'un épithélioma épidermoïde, différencié mature, très étendu de la base de langue.

Cobaltothérapie jusqu'en mai 1970, puis en avril 1970, électrocoagulation de la tumeur par pharyngotomie.

Le malade se plaignant de douleurs auriculaires très violentes, essai de la Pentazocine (50 mg x 3) pendant vingt jours.

Léger résultat dans l'ensemble, avec somnolence mais accalmie de l'ordre de trois heures.

OBSERVATION N° XXX

Mme P..... Odette 32 ans

Ablation, le 2 septembre 1970, d'un kyste thyroïdien, probablement développé sur un adénome macro-vasculaire préexistant, entièrement nécrobiotique.

La malade se plaint en post opératoire, de céphalées, et de douleurs cervicales, entrainant insomnie et gêne à la déglutition et a l'alimentation.

Mise à la Pentazocine (50 mg x 3) pendant six jours. Résultat excellent dès le premier jour, durée d'efficacité supérieure à quatre heures, sans aucun effet secondaire.

OBSERVATION N° XXXI

Mme C.... Yvonne 57 ans

Phlegmon du pilier postérieur gauche avec amygdalite. En post opératoire, traitement de cinq jours par la Pentazocine (50 mg x 3).

Bon résultat dès le premier jour, durée d'efficacité supérieure à quatre heures, mais apparition de vertiges et de nausées.

OBSERVATION N° XXXII

M. B..... Roger 43 ans

Epithelioma épidermoïde differencié et mature de la langue, ayant envahi toute l'épaisseur de l'organe ainsi que le plancher de la bouche, découvert en décembre 1969.

Cancer inopérable, traité par chimiothérapie.

Hospitalisé en janvier 1970 pour impossibilité de s'alimenter, puis en février 1970 pour douleurs très violentes.

Essai de la Pentazocine a raison de 50 mg x 3.

Résultat excellent le premier jour, mais dès le second jour, pratiquement plus aucun effet. Au bout de six jours, malgré le passage à six comprimés, le produit n'a plus aucune efficacité et on propose au malade une intervention dans le but antalgique (section des nerfs glosso-pharyngiens et linguaux).

OBSERVATION N° XXXIV

Mme Q.... Emilia 63 ans

Découverte en mai 1970, d'une ulcération gingivale gauche sur le rebord alvéolaire au niveau d'une zone édentée, accompagnée d'une adénopathie sous maxillaire volumineuse. La biopsie est positive et révèle un épithélioma differencié.

Malade opérée le 24 Mai 1970
- Curage sous maxillaire gauche et sous mental
- Coagulation large de la lésion gingivale.

En dehors des douleurs post opératoires, la malade se plaint de névralgie intercostale gauche, entrainant une dyspnée.

Essai de la Pentazocine à raison de 50 mg x 3.

Résultat très léger le premier jour, durée d'action d'une heure, puis nul les cinq jours suivants avec effets secondaires importants : sueurs et vertiges - qui amènent l'arrêt du traitement.

OBSERVATION N° XXXV

M. J.... Maurice 41 ans

Admis dans le service en octobre 1970, pour épithélioma épidermoïde differencié du maxillaire supérieur gauche.

Intervention le 16 octobre 1970 : ablation du maxillaire supérieur gauche.

Essai de la Pentazocine pendant douze jours.

Bons résultats d'emblée, sans effet secondaire, avec une efficacité de l'ordre de 3 heures.

OBSERVATION N° XXXVI

M. V.... 65 ans

Cancer du Larynx avec adénopathies.

Curage bilatéral à trois mois d'intervalle.

En post opératoire, essai de la Pentazocine, qui donne des résultats légers, durée d'action antalgique de l'ordre de 3 heures, sans aucun effet secondaire.

Obs. n°	N° Expertise	Nom Sexe	Age	Indication	Posologie Quot. en mg	Durée Trait.	Durée Action/prise	Incidents	Résultats
I	25	DAN.. M	<20à39>	Paresthesie Laryngée	75 x 2	12 j	1 H	0	Légers
II	42	VAU.. F	> 60	Algies Ke Evolutives	75 x 3	9 j	-	Vertigos nausées	Nuls
III	20	DO-SA. F	<20à39>	Antro Atticotomie	75 x 2	5 j	-	Vertiges	Nuls
IV	21	BEL. RO... M	> 60	Lithiase sous-Maxillaire infectée	75 x 3	7 j	> 4 H	0	Légers
V	29	VEN.. F	<20à39>	Myringoplastie	75 x 3	10 j	3 H	0	Bons
VI	9	BIG.. M	>60	Algies Ke Evolutives	75 x 3	10 j	> 4 H	Difficile à apprécier	Bons
VII	8	PE.. CA... M	< 20	Fractures des os propres du nez	75 x 3	13 j	2 H	Vertiges	Bons
VIII	5	MEN.. F	<40à59>	Rhinoplastie	75 x 3	8 j	> 4 H	Somnolence	Bons
IX	7	HER.. F	<20à39>	Intoxication aigue par Co	75 x 3	3 j	2 H	Vertiges	Légers
X	4	ETC.. M	<20à39>	Fracture des os propres du nez	75 x 3	20 j	> 4 H	Somnolence Légère	Bons
XI	40	RAC.. M	>60	Algies Ke évolutives	75 x 3	6 j	> 4 H	Vertiges	Bons

Obs. n°	N° Expertise	Nom Sexe	Age	Indication	Posologie/quot en mg	Durée Trait	Durée Action/prise	Incidents	Résultats
XII	1	NIC.. M	< 20	Angines pultacées + Adénopathies	100x3	10 j	> 4 H	0	Bons
XIII	3	THO.. M	<20à39>	Curage sous maxillaire et sous mental bilatéral	100x3	12 j	3 H	0	Bons
XIV	17	GRE.. M	> 60	Epithelioma Amygdale gauche	100x3	5 j	-	0	Nuls
XV	31	VIG.. M	>60	Algies Ke Evolutives	100x4 x6	65j	> 2 Hpuis < 1 H	0	Bons puis Nuls
XVI	19	CHE.. M	<40à59>	Radionécrose	100x3	30 j	3 H	0	Bons
XVII	15	LIEF. M	>60	Kyste dentaire infecté et resequé	100x3	5 j	3 H	0	Bons
XVIII	43	VER.. F	> 60	Algies Ke évolutives	100x3	2 j	1 H	Vertiges + Vomissements	Légers
XIX	39	CAD.. M	>60	Oedème Post-Cobaltothérapique	50x4	30 j	> 4 H	Somnolence	Bons
XX	30	SUB.. M	>60	Algies Ke évolutives	50x3	18 j	Difficile à apprécier	Difficile à apprécier	Bons
XXI	22	OLL.. F	<40à59>	Otite chronique suppurée bilatérale	50x3	10 j	> 4 H	Vertiges	Bons
XXII	16	SIL.. F	<20à39>	Arrachage de polypes dans les deux narines	50x3	3 j	3 H	Somnolence	Bons

Obs. N°	N° Expertise	Nom Sexe	Age	Indication	Posologie quot. en mg	Durée Trait.	Durée Action/prise	Incidents	Résultats
XXIII	10	BEL.. M	> 60	Lithiase sous Maxillaire infectée	50x3	2 j	> 4 H	0	Bons
XXIV	24	WAN.. M	<20à39>	Otite grippale	50x3	3 j	> 4 H	0	Bons
XXV	2	WAO.. M	<40à59>	Algies Ke évolutives	50x3	18 j	> 4 H	Somnolence Vertiges	Bons
XXVI	12	BEUZ. F	<20à39>	Abcès après Mastoïdectomie faite il y a 2 ans	50x3	12 j	> 4 H	0	Bons
XXVII	45	VIG.. M	> 60	Algies Ke évolutives	50x4	8 j	4 H	0	Bons
XXVIII	46	DEB.. M	> 60	Algies Ke évolutives	50x3	20 j	3 H	Somnolence	Bons
XXIX	47	THO.. M	<40à59>	Algies Ke évolutives	50x3	20 j	3 H	Somnolence	Légers
XXX	48	POIR. F	<20à39>	Ablation d'un kyste thyroïdien	50x3	6 j	> 4 H	0	Bons
XXXI	49	COUR. F	> 60	Phlegmon du pilier postérieur gauche	50x3	5 j	> 4 H	Vertiges Nausées	Bons
XXXII	23	BOB.. M	<40à59>	Algies Ke évolutives	50x3 puis6	8 j	4 H puis 0	Somnolence	Excellents puis nuls
XXXIII	44	NEI.. F	<40à59>	Sinusite aigue Fronto-ethmoïdo-maxillaire	50x3	5 j	2 H puis 0	-	Nuls

Obs. N°	N° Expertise	Nom Sexe	Age	Indication	Posologie/quot. en mg	Durée Trait.	Durée Action/prise	Incidents	Résultats
XXXIV	27	QUE.. F	> 60	Algies Post-opératoire (Pour K)	50x3	6 j	1 H puis 0	Sueurs + Vertiges +	Nuls
XXXV	14	JEA.. M	<40à59>	Algies Post-opératoires (pour K)	100x3	12 j	3 H	0	Bons
XXXVI	13	VAT.. M	> 60	Algies Post-opératoires (pour K)	50x3	6 j	3 H	0	Légers

E T U D E C L I N I Q U E

I - MATERIEL et METHODES

II - RESULTATS - EFFICACITE ET TOLERANCE

III - RESULTATS ANALYTIQUES

1 - Sur les Algies Majeures

2 - Sur les autres manifestations douloureuses

NOTRE ETUDE CLINIQUE

La Pentazocine (win 20,228) a été utilisée en pathologie O.R.L. à l'Hôpital BICHAT, dans le service du Docteur HENROT, exclusivement sous sa forme comprimés dosés à 50 mg de produit actif.

MATERIEL ET METHODES

A - Le choix des malades

Le choix des malades a été fait sans tenir compte de l'âge ou du sexe. Tous les malades traités étaient hospitalisés et souffraient de douleurs assez intenses pour justifier le recours à un antalgique majeur.

Notre étude a porté sur 36 malades - 23 hommes et 13 femmes, âgés de 17 à 80 ans.

La répartition suivant l'âge, s'est faite comme suit :

- inférieur à 20 ans	2
- de 20 à 39 ans	10
- de 40 à 59 ans	8
- supérieur à 60 ans	16
TOTAL	36

- Sur les 36 malades, 18 étaient des cancereux, souffrant d'algies majeures, évolutives ou post-opératoires.

Les 18 autres étaient hospitalisés pour des affections diverses entrainant des manifestations douloureuses mais de moindre importance.

Nous détaillerons, plus loin dans notre étude, l'origine de ces algies.

B - Administration du produit

La pentazocine a été utilisée sous forme de comprimé dosé à 50 mg de produit actif, et uniquement per os.

Chez certains de nos malades cancéreux par sonde oesophagienne, comprimés écrasés et mélangés à un liquide quelconque.

C - Quantité

- La posologie a été variable :

En effet : - 17 malades ont reçu 50 mg par prise
- 11 malades ont reçu 75 mg par prise
- 8 malades ont reçu 100 mg par prise

Aucun critère précis, n'a présidé à cette répartition des malades suivant les prises.

Cette prise était renouvelée, trois fois dans la journée, en moyenne.

- La durée du traitement a été :

- supérieure à 2 mois chez 1 malade
- de 1 à 2 mois chez 2 malades
- de 15 jours à 1 mois chez 5 malades
- inférieure à 15 jours chez 28 malades
- l'arrêt du traitement a toujours été brutal.

D - Appréciation de l'efficacité et de la Tolérance

- Nous avons apprécié l'efficacité du produit en demandant au malade, si tant est qu'il puisse le faire avec objectivité, mais dans la plus grande sincerité possible de coter sa douleur en intensité avant le traitement de 1 à 3 :

1 douleur moyenne
2 douleur forte
3 douleur très forte.

- Nous avons utilisé un système de fiches, permettant ultérieurement de poursuivre l'étude de la forme orale de la Pentazocine, sur une plus grande échelle.

Une première fiche signaletique comprend :

- l'âge du malade
- la topographie de la douleur
- les organes algogènes
- l'étiologie de la douleur
- l'ancienneté de la douleur
- l'intensité de la douleur
- retentissement de la douleur sur le pychisme
- retentissement de la douleur sur la motricité
- les impressions sur l'interrogatoire
- les antécédents thérapeutiques
- les traitements étiologiques associés
- la dose, le nombre de prise, le nombre de jours prescrit de Pentazocine.

Cette première fiche permet donc, la mise au traitement.

- Une deuxième fiche, permet elle, de juger de l'effet de la thérapeutique, le premier jour et lors de la durée effective du traitement.
- ainsi que les effets secondaires rencontrés au cours de traitement.
- la durée d'efficacité par prise de Pentazocine est jugée chaque heure jusqu'à 4 heures et plus et les résultats cotés en nul, léger, bon, excellent, tiennent compte de cette durée et de l'absence ou de la présence d'effets secondaires.

- De plus, ces fiches sont pré-codées pour en permettre la transformation en fiches mécanographiques traitables sur ordinateur.

RESULTATS

. Efficacité

Considérée de manière globale, l'action antalgique appréciée selon les critères que nous avons définis a été jugée :

- bonne dans 23 cas (64 %)
- légère dans 6 cas (16,5 %)
- nulle dans 7 cas (19,5 %)

On peut dire que 80,5 % de nos malades ont bénéficié du traitement.

Il ne nous apparait pas, à l'évidence, que l'augmentation de la dose par prise de Pentazocine augmente l'effet thérapeutique. La prise de 50 mg nous semble suffisamment efficace.

- La durée d'efficacité antalgique de chaque prise parait être de 3 à 4 heures en moyenne.

Voici les résultats que nous avons obtenus par prise :

- Durée 1 heure = 2 malades
- Durée 2 heures = 2 malades
- Durée 3 heures = 9 malades
- Durée 4 heures = 15 malades

Résultat nul dans 7 cas - et appréciation difficile par le malade dans 1 cas.

- TOLERANCE

Les manifestations d'intolérance ont été très réduites, en regard de l'importance des effets thérapeutiques obtenus.

- Les réactions d'intolérance mineures les plus fréquemment observées ont été : la somnolence et les vertiges. Ces derniers étaient généralement compatibles avec une activité ambulatoire. Quant à la somnolence il ne nous semble pas que cet effet soit à regretter, bien au contraire.

- Une seule de nos malades a présenté des vertiges et des vomissements qui ont du faire cesser l'administration de la Pentazocine au 2e jour.

- Nous n'avons jamais relevé de cas d'assuétude, et aucun signe secondaire n'est apparu à la fin du traitement qui a toujours été arrêté brutalement.

- Seule deux de nos malades semblent avoir présenté une réaction d'accoutumance, puisque la dose thérapeutique était efficace en début de traitement, puis devenait nulle à la fin de celui-ci.

- Nous allons analysé ces résultats.

- Action de la Pentazocine sur les Algies majeures

- 18 de nos observations concernaient des malades présentant des algies majeures. Il s'agit :

. soit de cancereux vus pour la première fois, mais dépistés à un stade où l'évolution néoplasique était déjà au dessus des ressources thérapeutiques.

. soit de malades déjà traités antérieurement pour une tumeur maligne et qui revenaient consulter, porteurs de récidives locales ou ganglionnaires inextirpables.

. soit de malades traités chirurgicalement pour cancer et présentant des douleurs post-opératoires importantes.

. soit, pour un de nos malades non évolutif mais traité par des agents physiques, après laryngectomie totale, de radionécrose, et pour un autre d'oedème post cabaltothérapique.

Les manifestations douloureuses étaient :

- des algies cervicales et cervico-brachiales
- des névralgies du glosso-pharyngien
- des algies vasculaires d'origine sympathique
- des douleurs osteocopes par radionécrose ou envahissement osseux.
- des céphalées.

- Les localisations des tumeurs dont étaient porteur les malades ont été les suivantes :

- Larynx et sinus piriforme ..... 6 cas
- Langue et plancher buccal ..... 5 cas
- Amygdale ..... 3 cas

- Fosse nasale ..... 1 cas
- Maxillaire supérieur et voile du palais ..... 2 cas
- Radionécrose (après laryngectomie totale) .. 1 cas

Au total .. 18 cas

Chez 3 de nos malades, la Pentazocine a été employée après intervention majeure de cancerologie cervico-faciale.

- Chez ces malades presque tous de sexe masculin (15 sur 18) la posologie a été par prise de :

. 50 mg pour 9 malades
. 75 mg pour 3 malades
. 100 mg pour 6 malades

Cette prise était renouvelée en moyenne trois fois dans la journée.

- L'âge des malades rentrant dans ce groupe se répartissait ainsi :

. 12 avaient plus de 60 ans
. 5 avaient entre 40 et 59 ans
. 1 seul avait entre 20 et 39 ans

L'action antalgique de la Pentazocine comprimé, s'est révélée très satisfaisante chez nos malades cancéreux, ou ayant subis une intervention majeure cervico faciale pour cancer. En effet cette action aété :

- bonne dans 11 cas (61 %)
- légère dans 2 cas (11 %)
- nulle dans 5 cas (28 %)

- L'efficacité par prise de Pentazocine a été appréciée aisément chez nos malades, sauf chez l'un d'eux qui souffrait de désorientation temporo-spatiale.

La durée moyenne de l'action antalgique se situe entre 3 et 4 heures.

- La durée moyenne du traitement a été de 10 à 15 jours, sauf chez un de nos malades où le traitement a été poursuivi pendant 65 jours. Nous n'avons jamais relevé de cas d'assuétude, et l'arrêt brutal du traitement a toujours été bien supporté.

- Deux de nos malades semblent avoir présenté une réaction d'accoutumance :

. Le premier (observation n° XV) dont le traitement a pu être poursuivi pendant plus de 60 jours, a été amélioré pendant plus d'un mois avec une durée d'efficacité supérieure à 2 heures, puis progressivement celle-ci est devenue inférieure à 1 heure.

. Le second (observation n° XXXII) a été amélioré d'une façon excellente le premier jour, mais dès le second jour pratiquement plus aucun effet. Au bout de six jours, malgré le passage à 6 comprimés, le produit n'a plus aucune efficacité.

Mais pour toutes nos autres observations aucune réaction d'accoutumance n'a été observée.

LES EFFETS SECONDAIRES

Quelques manifestations d'intolérance mineure ont été observées :

- Cinq de nos malades ont signalé une impression de somnolence après chaque prise.
- Trois de nos malades ont signalé une impression de vertige, un des nausées, un des sueurs.

Une seule de nos malades a présenté des vomissements et des vertiges qui ont du faire arrêter le traitement au bout de deux jours (observation n° XVIII).

Mais en regard des effets thérapeutiques obtenus, ces effets secondaires nous apparaissent très réduits.

ACTION DE LA PENTAZOCINE SUR LES MANIFESTATIONS DOULOUREUSES DE MOINDRE IMPORTANCE.

- Chez 18 de nos malades, nous avons essayé la Pentazocine pour le traitement d'affectionsdouloureuses entrainant des phénomènes algiques moins intenses - que des néoplasmes évolutifs ou récidivants, ou des opérations majeures de la sphère O.R.L.

- La répartition de ce groupe se fait comme suit :

Suites Opératoires

. 2 suites de réduction de fracture des os propres du nez
. 1 suite d'arrachage de polypes bilatéraux nasaux.
. 1 suite de rhinoplastie
. 2 suites de lithiase sous maxillaire
. 1 suite de Phlegmon du pilier postérieur de l'amygdale
. 1 suite d'antro-atticotomie
. 1 suite de myringoplastie avec interposition veineuse.
. 1 suite d'abcès après mastoïdectomie
. 1 suite de réseetion de kyste dentaire infecté
. 1 suite d'ablation de kyste thyroïdien

Soit 12 suites opératoires d'intervention oto-rhino-laryngologiques courantes.

Par ailleurs

. 1 sinusite aigue
. 1 angine pultacée
. 1 paresthesie laryngée
. 1 otite grippale
. 1 otite chronique suppurée bilatérale
. 1 intoxication aigue par Co

- Dans ce groupe, où il y a 8 hommes et 10 femmes, la posologie a été la suivante :

. 50 mg pour 8 malades)
. 75 mg pour 8 malades) Pour 1 prise renouvelée en moyenne 3 fois dans la journée
. 100 mg pour 2 malades)

- L'âge moyen du groupe est plus jeune que le précédent puisqu'il se situe entre 20 et 39 ans.

- L'action antalgique a été ici particulièrement efficace puisque nous avons relevé :

. 12 résultats Bons - (67 %)
. 4 résultats légers - (22 %)
. 2 résultats nuls - (11 %)

89 % de nos malades ont profité du traitement.

Comme pour le groupe précédent, la durée moyenne d'efficacité de chaque prise a été de 3 à 4 heures :

. Pour 10 malades = durée supérieure à 4 heures
. Pour 3 malades = durée supérieure à 3 heures
. Pour 2 malades = durée supérieure à 2 heures
. Pour 1 malade = durée supérieure à 1 heure

LES EFFETS SECONDAIRES

Nous avons également, dans ce groupe de malades, relevé quelques réactions d'intolérance mineures :

. La plus fréquente étant les vertiges = 5 cas
. Somnolence = 3 cas
. nausées = 1 cas

Toutes ces intolérances n'ont jamais été assez fortes pour justifier une interruption du traitement.

AU TOTAL, d'après notre expérience de l'efficacité antalgique de la Pentazocine sous forme orale, l'utilisation de celle-ci nous parait des plus utiles pour tous les types d'algies rencontrées en oto-rhino-laryngologie.

En particulier, après les interventions majeures de cancérologie cervico-faciale et les suites d'interventions oto-rhino-laryngologique courantes et chez des cancéreux dépistés d'emblée avec des lésions au

dessus des ressources thérapeutiques ou présentant après traitement des récidives inopérables. Sans oublier les diverses manifestations douloureuses de la pathologie oto-rhino-laryngologique quotidienne.

C O N C L U S I O N S

Nous avons testé l'efficacité et la tolérance, de la forme comprimé, d'un analgésique majeur de la série des antagonistes de la morphine, dérivés du groupe des Benzomorphans = la Pentazocine.

La Pentazocine présentée en comprimés de 50 mg de produit actif, a été utiliséeen pathologie oto-rhino-laryngologique, chez 36 malades présentant des algies majeures d'origine diverse.

- 18 étaient des cancéreux souffrant d'algies majeures, évolutives ou post opératoires.

- 18 étaient hospitalisés pour des affections diverses, entrainant des manifestations douloureuses, mais de moindre importance.

Nous avons utilisé une méthode reposant sur l'appréciation subjective par le malade de l'intensité de la douleur, avant traitement, puis d'heure en heure après chaque administration, en utilisant une échelle de cotation ; les résultats étant jugés le premier jour, puis pour la durée du traitement.

La tolérance a été appréciée sur les signes cliniques.

L'efficacité thérapeutique des comprimés dosés à 50 mg de Pentazocine a été très nettement démontrée et 80 % des malades ont bénéficié du traitement. Il est a remarquer que cette efficacité a été très satisfaisante chez nos malades cancéreux, présentant des algies majeures évolutives, ou post-opératoires.

La posologie, dans notre expérimentation a été variable :

- 17 malades ont reçu 50 mg par prise
- 11 malades ont reçu 75 mg par prise
- 8 malades ont reçu 100 mg par prise.

Cette prise était en moyenne renouvelée, trois fois dans le courant de la journée.

Il ne nous apparait pas, à l'évidence, que l'augmentation de la dose par prise de Pentazocine, augmente l'effet thérapeutique. La prise de 50 mg nous semble suffisamment efficace.

La durée d'efficacité antalgique de chaque prise parait être de 3 à 4 heures, en moyenne.

La durée du traitement a varié selon les cas entre trois et soixante cinq jours avec une moyenne de l'ordre de 10 à 15 jours.

La tolérance clinique a été très satisfaisante :
Nous avons noté quelques rares réactions d'intolérance mineures = nausées, vomissements, vertiges et somnolence. Quant à cette dernière réaction, il ne nous semble pas que cet effet soit à regretter, bien au contraire.

Mais toutes ces réactions d'intolérance mineure ont généralement été compatibles avec une activité ambulatoire, et aucun incident thérapeutique majeur, attribuable au produit n'a été observé.

La très grande majorité des sujets a très bien supporté le traitement.

- A noter tout spécialement l'absence d'assuétude à la fin du traitement qui est arrêté brutalement : aucun signe secondaire (sueurs, nausées, vomissements) n'est apparu.

Au total, il ressort de nos 36 observations que la Pentazocine comprimés est un analgésique efficace dans presque tous les cas.

En raison de son inocuité, de sa bonne tolérance, de l'absence d'incompatibilité avec d'autres médications, et surtout du fait de son absence d'assuétude et d'accoutumance, la Pentazocine, sous forme comprimé, mérite de prendre place dans le traitement des manifestations douloureuses de la sphère oto-rhino-laryngologique, et de compléter utilement la forme injectable de ce produit.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur P. PIALOUX

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur FOURNIER

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

AHLGREN et coll.

Laboratory and clinical expérience with a new analgésic, pentazocine
Anesth. Analg. 45, sept. oct. 1966, 673-683

ARCHER,S. et coll.

Narcotic antagonists as analgésics
Science. 137 3529, Août 1962, 541-543

ARCHER,S. et coll.

Pentazocine : Strong analgésics and analgésic antagonists in the Benzomorphan séries
J. Med. Chem. 7, 123, Mars 1964

ARCHER S. et coll

The Search for non addicting strong analgésics
Yales Scientific Magazine. Février 1965 - 7 pages

ARCHER et coll.

Narcotic antagonsits as analgesics ; Laboratory aspects.
Advances in CHEM. Series, n° 45, 1964 - 162-169

BALDAMUS U.

The morphine antagonist pentazocine as an analgésic
Munch. med. Wschr. 110, 2, Janvier 1968, 101-106

BEAVER W.T.

Comparison of the analgesic effects oforal and intra muscular pentazocine in patients with cancer
Fed. Proc. 27, n° 2, Mars-Avril 1968, 653.

BECKETT AH; et coll.

The absorption, distribution and exerction of pentazocine in man after oral and intravenous administration
J. Pharm. Pharmacol. 22, n° 2, 1970, 123-128

BELLVILLE J.W. et coll.

Respiratory and subjective effects of D and L. Pentazocine
Clin. Pharmacol. Ther, 9, Mars 1968, 142-151.

BERKOWITZ B.A. et coll.

Relation ship of Pentazocine plasma levels to pharmacological activitey in man
Clin. Pharmacol. Ther. 10, n° 3, 1969, 320-328

BERKOWITZ B.A. et coll.

Pentazocine plasma levels in man
Fed. Proc. 27, n° 2, 1968, 653.

BERKOWITZ B.A.

Relations hip of pentazocine plasma levels to pharmacological activity in man
Clin. Pharmacol. Ther. 10, n° 3, 1969, 320-328

BERKOWITZ B.A. et coll.

Metabolism and excretion of Pentazocine in man
Clin. Pharmacol. Ther 10, n° 5, 1969, 681-689

CAMBIER J. et coll.

Etude clinique en neurologie par une méthode à double insu des comprimés de Pentazocine dosés à 50 mg.
Sem. Hôp. Paris, 45, n° 30, p. 2111-2113, Juin 1969

CARTER C.H.

Etudes préliminaires du Département de Recherches Médicales des Laboratoires Winthrop

CASS L.J. et coll.

Pentazocine as an analgésic
J.A.M.A. 188, n° 2, Avril 1964, 112-115

DE CHOISY J.

The oral dose of Pentazocine
Clin. Trials j. 6 (suppl.) p. 97-105, Sept. 69

COMITE OMS D'EXPERTS DES DROGUES engendrant la dépendance

15e rapport n° 343 - 1966

DAVID-CHAUSSE et coll

Administration du "Fortal" en rhumatologie
Bordeaux Médical

DE CASTRO J. et coll

Utilisation de la Pentazocine en anesthésie réanimation
Ars Medici, livre entier, Avril 1969

ENDE M.

The pain-relieving properties of pentazocine, a new non narcotic analgésic
J. Amer-beriat. Soc. 13, n° 8, Aout 1965, 775-780

ERB H.

A comparaison of the analgesic effects of Pentazocine and Pethidine in post-operative pain
Gynalcologie 162, 1966, 275-282

FINESTONE S.C.

Pentazocine os post opérative analgesic
Anesth. Analg. 45, Mai-Juin 1966, 312-318

GAILLON R. et coll

Etude de l'efficacité, de la tolérance d'un nouvel antalgique majeur de la série des Benzomorphans : la Pentazocine
Presse Médicale, 75, n° 27, Juin 1967, 1411- 1412

GAILLON R., LEVY D. et BOIRON M.

Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'administration orale d'un nouvel antalgique majeur de la série de benzomorphans : La Pentazocine
La Presse Médicale, 76, n° 2, Janvier 1968, p. 77

GORDON R.A. and MORAND J.H.

Studies of pentazocine (win 20-228)I. évaluations os an analgesic in post opérative patients
Canad. Anaesth. Soc. 12, Juil. 1965, 331

HAMILTON

Side effects of pentazocine and other narcotic analgesics
Clinical Trials J. Sept. 1969, 73-78

Melle JOST

Service du Pr CARA - Contribution à l'étude de la Pentazocine en anesthésie infantile
Thèse Paris 1970

KANTOR T.G. et coll

ORAL analgesic studies : pentazocine hydrochloride, codéine, ospium and placebo and their influence on response to placebo
Clin. Pharmacol. Ther 7, n° 4, Juil. Aout 1966, 447-454

KEATS A.S. and TELFORD J.

Nalorphine a potent analgesic in man
J. Pharmacol. Exp. ther. 117, 1956, 190

KEATS et Coll

Narcotic antagonists as analgesics.
Clinical aspects. Paper read at Am. Chem. Soc. meeting New York City Sept. 1963 - Advances in chemistry series, n° 45, 170-176

REATS A.S. and TELFORD J.

Studies of analgesic drugs VIII. A narcotic antagonist analgesic without pychotomimetic effects
J. Pharmacol Exp. Ther. 143, 1964, 157

LAMBILOTTE J.

Etude clinique de l'action de la Pentazocine et de sa tolérance en cancérologie
Ars. Medici, 24, n° 5, Mai 1969

LAROCHE C. et coll.

Contribution à l'étude d'un nouvel antalgique : la Pentazocine
Thérapie. 25, n° 1, Janv. Fev. 1970, 73-90

MILLET-BROSSERON D.

Contribution à l'étude d'un analgésique de synthèse de la série des benzomorphans : le 2-Dimethyllallyl.5.9.dimethyl-2'hydroxy-benzomorphan (Pentazocine) en anesthésiologie
Thèse Juillet 1968, 86 pages

MOUNIER-KUHN P. et coll

La Pentazocine en O.R.L. Indications et résultats
J.F. ORL 16; n° 5, 1967

MOUNIER KUHN M.

Pentazocine en oto-rhino-laryngologie : indications et résultats
Thèse - Lyon - 1966 44 pages

PORTMANN et LE BERT G.

Etude clinique en O.R.L. de la forme comprimé d'un nouvel antalgique majeur : la Pentazocine
Revue de Laryngologie n° 5, 1968, 6

NASITS B.J.

Analgesia following dental surgery
Ariz-dent.j. 13, n° 3, Mars 1967, 11-13

NORRIS W. et coll.

The sedative properties of pentazocine
Brit. J. anaesth. 40, n° 5, mai 1968, 340-346

PRENEY Cl.

Contribution à l'étude d'un nouvel analgésique majeur : la Pentazocine
Thèse Paris Janvier 1967 - 92 pages

VON RUSCH G. et coll.

Etude clinique de la Pentazocine, un analgésique sans effet hypnotique
Praxis, 57, n° 14, Avril 1968, 495-498

SANDOVAL et coll

Tolérance and dépendence on pentazocine
New Engl. J. Red 280, n° 25, Juin 1969, 1391-92

SNOW E.W.

Pentazocine clinical evoluation
Abdominal Surg. 1967, 9 May, 150-151

SWERDLOW M. et DALAL A.

A trial of pentazocine in post-operative pain = an interim report
Der Anaesthesist, 15, 1966, 43

TERRASSE J. et coll

Etude clinique d'un analgésique : la Pentazocine dans un service de médecine générale
Clermont-Médical n° 75, Janvier 1969 - 73-79

VERSNEL J.C. et coll.

A Clinical évaluation of oral pentazocine to relieve pain after dental surgery
J. Missouri Dent. ASS. 46, Fevrier 1966, 12-13

WA REMBOURG H. et THERY CC

Essais cliniques d'un nouvel antaltique majeur : la Pentazocine
Lille Médical Actualités, déc. 1968, 1061-64

WISSMER B.

Etude par la méthode "double aveugle" de la Pentazocine dans les douleurs post-opératoires
Médecine et Hygieène, 24, n° 757, 1966, 1210-1211

FRASER H.F., ROSEMBERG D.E.

Etude de la faculté d'engendrer l'assuétude de la Pentazocine : un antagoniste faible des narcotiques
J. Pharm. Exp. Therap. 143, 149, 1964